

**PCT**

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
Internationales Büro



INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

|   |   |   |
|---|---|---|
| <p>(51) Internationale Patentklassifikation <sup>6</sup> :<br/>A61K 47/02, 9/107, 9/52, 9/48, 9/22, 9/20,<br/>9/14, 9/02</p>  | <p>A1</p>   | <p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: <b>WO 96/25950</b><br/><br/>(43) Internationales<br/>Veröffentlichungsdatum: 29. August 1996 (29.08.96)</p> |
| <p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP96/00731<br/>(22) Internationales Anmeldedatum: 22. Februar 1996 (22.02.96)<br/><br/>(30) Prioritätsdaten:<br/>195 06 141.1 22. Februar 1995 (22.02.95) DE<br/><br/>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US):<br/>HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE];<br/>Brüningstrasse 50, D-65929 Frankfurt am Main (DE).<br/><br/>(72) Erfinder; und<br/>(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): SCHWERTFEGER, Fritz<br/>[DE/DE]; Rauenthaler Weg 32, D-60529 Frankfurt am<br/>Main (DE). ZIMMERMANN, Andreas [DE/DE]; Im Dürren<br/>Kopf 27a, D-64347 Griesheim (DE). KREMPEL, Harald<br/>[DE/DE]; Sandstrasse 67, D-64342 Seeheim-Jugenheim<br/>(DE).</p> | <p>(81) Bestimmungsstaaten: AU, BR, CA, CN, FI, JP, KR, MX, NO,<br/>PL, RU, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK,<br/>ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).<br/><br/>Veröffentlicht<br/><i>Mit internationalem Recherchenbericht.<br/>Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen<br/>Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen<br/>eintreffen.</i></p> |   |
| <p>(54) Title: USE OF INORGANIC AEROGELS IN PHARMACY<br/>(54) Bezeichnung: VERWENDUNG VON ANORGANISCHEN AEROGELN IN DER PHARMAZIE<br/>(57) Abstract<br/><p>The invention pertains to the use of inorganic aerogels as adjuvant and/or carrier material for pharmaceutical active ingredients and/or preparations.</p><p>(57) Zusammenfassung<br/><p>Die Erfindung betrifft die Verwendung von anorganischen Aerogelen als Hilfsstoff und/oder Trägermaterial für pharmazeutische Wirkstoffe und/oder Zubereitungen.</p></p></p>   |   |   |

# **LEDIGLICH ZUR INFORMATION**

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

|    |                                |    |                                   |    |                                |
|----|--------------------------------|----|-----------------------------------|----|--------------------------------|
| AM | Armenien                       | GB | Vereinigtes Königreich            | MX | Mexiko                         |
| AT | Österreich                     | GE | Georgien                          | NE | Niger                          |
| AU | Australien                     | GN | Guinea                            | NL | Niederlande                    |
| BB | Barbados                       | GR | Griechenland                      | NO | Norwegen                       |
| BE | Belgien                        | HU | Ungarn                            | NZ | Neuseeland                     |
| BF | Burkina Faso                   | IE | Irland                            | PL | Polen                          |
| BG | Bulgarien                      | IT | Italien                           | PT | Portugal                       |
| BJ | Benin                          | JP | Japan                             | RO | Rumänien                       |
| BR | Brasilien                      | KE | Kenya                             | RU | Russische Föderation           |
| BY | Belarus                        | KG | Kirgisistan                       | SD | Sudan                          |
| CA | Kanada                         | KP | Demokratische Volksrepublik Korea | SE | Schweden                       |
| CF | Zentrale Afrikanische Republik | KR | Republik Korea                    | SG | Singapur                       |
| CG | Kongo                          | KZ | Kasachstan                        | SI | Slowenien                      |
| CH | Schweiz                        | LI | Liechtenstein                     | SK | Slowakei                       |
| CI | Côte d'Ivoire                  | LK | Sri Lanka                         | SN | Senegal                        |
| CM | Kamerun                        | LR | Liberia                           | SZ | Swasiland                      |
| CN | China                          | LK | Litauen                           | TD | Tschad                         |
| CS | Tschechoslowakei               | LU | Luxemburg                         | TG | Togo                           |
| CZ | Tschechische Republik          | LV | Lettland                          | TJ | Tadschikistan                  |
| DE | Deutschland                    | MC | Monaco                            | TT | Trinidad und Tobago            |
| DK | Dänemark                       | MD | Republik Moldau                   | UA | Ukraine                        |
| EE | Estland                        | MG | Madagaskar                        | UG | Uganda                         |
| ES | Spanien                        | ML | Mali                              | US | Vereinigte Staaten von Amerika |
| FI | Finnland                       | MN | Mongolei                          | UZ | Usbekistan                     |
| FR | Frankreich                     | MR | Mauretanien                       | VN | Vietnam                        |
| GA | Gabon                          | MW | Malawi                            |    |                                |

## Beschreibung

### Verwendung von anorganischen Aerogelen in der Pharmazie

Die Erfindung betrifft die Verwendung von anorganischen Aerogelen als Hilfsstoff und/oder Trägermaterial für pharmazeutische Wirkstoffe und/oder Zubereitungen.

Aerogele, insbesondere solche mit Porositäten über 60 % und Dichten unter  $0,6 \text{ g/cm}^3$ , weisen eine äußerst geringe thermische Leitfähigkeit auf und finden deshalb Anwendung als Wärmeisolationsmaterial wie z.B. in der EP-A-0 171 722 beschrieben. Darüber hinaus ist die Verwendung von Aerogelen für Cerenkov-Detektoren aufgrund ihrer für Feststoffe sehr geringen Brechzahl bekannt. Weiterhin ist in der Literatur aufgrund der besonderen akustischen Impedanz der Aerogele eine mögliche Verwendung als Impedanzanpassung z.B. im Ultraschallbereich beschrieben.

Aerogele im weiteren Sinn, d.h. im Sinne von "Gel mit Luft als Dispersionsmittel", werden durch Trocknung eines geeigneten Gels hergestellt. Unter den Begriff "Aerogel" in diesem Sinne, fallen Aerogele im engeren Sinn, Xerogele und Kryogele. Dabei wird ein getrocknetes Gel als Aerogel im engeren Sinn bezeichnet, wenn die Flüssigkeit des Gels bei Temperaturen oberhalb der kritischen Temperatur und ausgehend von Drücken oberhalb des kritischen Druckes weitestgehend entfernt wird. Wird die Flüssigkeit des Gels dagegen unterkritisch, beispielsweise unter Bildung einer Flüssig-Dampf-Grenzphase entfernt, dann bezeichnet man das entstandene Gel als Xerogel.

Bei der Verwendung des Begriffs Aerogele in der vorliegenden Anmeldung handelt es sich um Aerogele im weiteren Sinn, d.h. im Sinne von "Gel mit Luft als Dispersionsmittel".

Darüber hinaus kann man die Aerogele grundsätzlich in anorganische und organische Aerogele unterteilen.

Anorganische Aerogele sind schon seit 1931 bekannt (S.S. Kistler, Nature 1931, 127, 741). Seitdem sind aus unterschiedlichsten Ausgangsmaterialien Aerogele dargestellt worden. Dabei konnten z.B.  $\text{SiO}_2$ -,  $\text{Al}_2\text{O}_3$ -,  $\text{TiO}_2$ -,  $\text{ZrO}_2$ -,  $\text{SnO}_2$ -,  $\text{Li}_2\text{O}$ -,  $\text{CeO}_2$ -,  $\text{V}_2\text{O}_5$ -Aerogele, und Mischungen aus diesen hergestellt werden (H.D. Gesser, P.C. Goswami, Chem. Rev. 1989, 89, 756ff).

Seit einigen Jahren sind auch organische Aerogele aus unterschiedlichsten Ausgangsmaterialien, wie z.B. aus Melaminformaldehyd, bekannt (R.W. Pekala, J. Mater. Sci. 1989, 24, 3221).

Anorganische Aerogele können dabei auf unterschiedlichsten Wegen hergestellt werden.

Beispielsweise können  $\text{SiO}_2$ -Aerogele durch saure Hydrolyse und Kondensation von Tetraethylorthosilikat in Ethanol hergestellt werden. Dabei entsteht ein Gel, das durch überkritische Trocknung unter Erhaltung der Struktur getrocknet werden kann. Auf dieser Trocknungstechnik basierende Herstellungsverfahren sind z.B. aus der EP-A-0 396 076 oder der WO 92/03378 bekannt.

Eine Alternative bietet ein Verfahren zur unterkritischen Trocknung von  $\text{SiO}_2$ -Gelen, wenn diese vor der Trocknung mit einem chlorhaltigen Silylierungsmittel umgesetzt werden. Das  $\text{SiO}_2$ -Gel kann dabei beispielsweise durch saure Hydrolyse von Tetraalkoxysilanen in einem geeigneten organischen Lösungsmittel mittels Wasser erhalten werden. Nach Austausch des Lösungsmittels gegen ein geeignetes organisches Lösungsmittel wird in einem weiteren Schritt das erhaltene Gel mit einem Silylierungsmittel umgesetzt. Das dabei entstehende  $\text{SiO}_2$ -Gel kann anschließend aus einem organischen Lösungsmittel heraus an der Luft getrocknet werden. Damit können Aerogele mit Dichten unter  $0,4 \text{ g/cm}^3$  und Porositäten über 60 % erreicht werden.

Das auf dieser Trocknungstechnik basierende Herstellungsverfahren ist ausführlich in der WO 94/25149 beschrieben.

Die oben beschriebenen Gele können darüber hinaus vor der Trocknung in der alkohol-wäßrigen Lösung mit Tetraalkoxysilanen versetzt und gealtert werden, um die Gelnetzwerkstärke zu erhöhen, z.B. wie in der WO 92/20623 offenbart.

Ferner kann das  $\text{SiO}_2$ -Gel auch auf Basis von Wasserglas hergestellt werden. Das auf dieser Technik basierende Herstellungsverfahren ist aus der DE-A-43 42 548 bekannt.

In der deutschen Patentanmeldung 19502453.2 wird darüber hinaus die Verwendung von chlorfreien Silylierungsmitteln beschrieben.

Die durch überkritische Trocknung erhaltenen Aerogele sind, je nach dem speziell angewendeten Verfahren hydrophil oder kurzfristig hydrophob. Langfristig sind sie jedoch hydrophil.

Dies kann durch einen Hydrophobisierungsschritt während der überkritischen Trocknung vermieden werden. Ein solches Verfahren ist aus der EP-A-0 396 076 bekannt.

Unterkritisch getrocknete Aerogele sind bedingt durch ihr Herstellungsverfahren (Silylierung vor der Trocknung) dauerhaft hydrophob.

Die Verwendung von kolloidalem Silica in therapeutischen Kupfer-Zusammensetzungen ist beispielsweise aus der US-A-4,123,511 bekannt.

Ebenfalls bekannt ist die Verwendung von organischen Aerogelen in der Medizin (WO 95/01165).

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es, nach neuen Anwendungen für Aerogele zu suchen.

Es wurde nun überraschend gefunden, daß anorganische Aerogele als Hilfsstoff und/oder Trägermaterial für pharmazeutische Wirkstoffe und/oder Zubereitungen geeignet sind.

Unter einem anorganischen Aerogel ist in der vorliegenden Anmeldung ein Aerogel zu verstehen, das auf der Basis von anorganischen Materialien hergestellt wurde.

Unter den Begriff "Aerogele auf der Basis von anorganischen Materialien" fallen insbesondere auch solche Aerogele die beispielsweise durch Silylierung modifiziert wurden.

Bevorzugt sind Aerogele überwiegend aus  $\text{SiO}_2$ ,  $\text{Al}_2\text{O}_3$ ,  $\text{TiO}_2$ ,  $\text{ZrO}_2$  oder Mischungen davon. Diese können, je nach Verwendung, hydrophile und/oder hydrophobe Oberflächengruppen (z.B. OH, OR, R) aufweisen. Die Herstellung von Aerogelen mit hydrophilen und/oder hydrophoben Oberflächengruppen kann dabei nach allen dem Fachmann bekannten Verfahren durchgeführt werden. Besonders bevorzugt sind hydrophile oder hydrophobe  $\text{SiO}_2$ -haltige Aerogele, insbesondere  $\text{SiO}_2$ -Aerogele.

Darüber hinaus wurde überraschend gefunden, daß durch die Wahl eines geeigneten hydrophilen oder hydrophoben Aerogels entsprechende Stoffe, mit denen das Aerogel beladen wurde, beschleunigt bzw. verzögert freigesetzt werden können. Weiterhin können Aerogele als Dispergierungsmittel für Dispersionen von festen, flüssigen oder gasförmigen Stoffen in feste oder flüssige Medien eingesetzt werden. Darüber hinaus können mit hydrophilen und/oder hydrophoben Stoffen beladene hydrophile oder hydrophobe Aerogele problemlos in hydrophile und/oder hydrophobe, flüssige, halbfeste bzw. feste Medien eingearbeitet werden, insbesondere, um mit Hilfe von hydrophilen

Aerogelen hydrophobe (d.h. lipophile) Stoffe in flüssige und/oder halbfeste hydrophile Dispersionsmedien und mit Hilfe von hydrophoben Aerogelen hydrophile Stoffe in flüssige, hydrophobe Dispersionsmedien einzutragen. Hydrophobe Aerogele beispielsweise, schwimmen auf hydrophilen, wäßrigen Medien auf, wodurch magensaftflotierende Arzneistoff-Trägersysteme möglich sind. Ferner können auch flüssige, hydrophile oder hydrophobe Stoffe in feste, freieselffähige Pulver oder Granulate überführt werden. Damit ist eine problemlose Verarbeitung z.B. zu Tabletten, Kapseln oder Zäpfchen möglich. Weiterhin ist mit entsprechenden Aerogelen auch die Herstellung von Lotionen, Cremes und Gelen mit und ohne Peeling-Effekt möglich. Stoffe im Sinne dieser Anwendungen sind in der Pharmazie verwendbare Stoffe, z.B. Arzneistoffe, Duftstoffe und Geschmackstoffe.

Die Erfindung wird im folgenden anhand von Ausführungsbeispielen näher beschrieben, ohne dadurch beschränkt zu werden.

#### Herstellungsbeispiele

##### Beispiel 1

##### Darstellung eines dauerhaft hydrophoben Aerogels

1 l einer Natriumwasserglaslösung (mit einem Gehalt von 7 Gew.-%  $\text{SiO}_2$  und einem  $\text{Na}_2\text{O}:\text{SiO}_2$  Verhältnis von 1:3,3) wurde zusammen mit 0,5 l eines sauren Ionenaustauscherharzes (Styroldivinylbenzolcopolymer mit Sulfonsäuregruppen, handelsüblich unter dem Namen <sup>®</sup>Duolite C20) gerührt, bis der pH-Wert der wäßrigen Lösung 2,3 war. Anschließend wurde das Ionenaustauscherharz abfiltriert und die wäßrige Lösung mit 1 molarer NaOH-Lösung auf einen pH-Wert von 5,0 eingestellt. Danach wurde das entstandene Gel noch 3 Stunden bei 85°C gealtert und anschließend das Wasser mit 3 l Aceton gegen Aceton ausgetauscht. Anschließend wurde das acetonhaltige Gel mit Trimethylchlorsilan silyliert (5 Gew.-% Trimethylchlorsilan pro Gramm nasses Gel). Die Trocknung

des Gels erfolgte an Luft (3 Stunden bei 40°C, dann 2 Stunden bei 50°C und 12 Stunden bei 150°C).

Das so erhaltene, transparente Aerogel hatte eine Dichte von 0,15 g/cm<sup>3</sup>, seine spezifische Oberfläche nach BET lag bei 480 m<sup>2</sup>/g und es war dauerhaft hydrophob.

#### Beispiel 2

##### Darstellung eines hydrophilen Aerogels

Das in Beispiel 1 hergestellte, dauerhaft hydrophobe Aerogel wurde bei 600°C in einem leichten Luftstrom mittels einem Röhrenofen 1 Stunde pyrolysiert. Das erhaltene, transparente Aerogel hatte eine Dichte von 0,18 g/cm<sup>3</sup>, eine spezifische Oberfläche nach BET von 450 m<sup>2</sup>/g und war hydrophil.

#### Anwendungsbeispiele:

In den Anwendungsbeispielen werden hydrophile und hydrophobe Aerogele eingesetzt, wie sie gemäß den Herstellungsbeispielen 1 und 2 erhalten wurden.

#### Beispiel 1:

##### Benetzbarkeit von Aerogelen:

| Aerogel     | Hydrophil | Hydrophob |
|-------------|-----------|-----------|
| Aceton      | +         | +         |
| Ethanol     | +         | +         |
| Ethylacetat | +         | +         |
| n-Hexan     | +         | +         |
| Methanol    | +         | +         |



|            |   |   |
|------------|---|---|
| i-Propanol | + | + |
| Wasser     | + | - |

+ : Benetzung; - : keine Benetzung

### Beispiel 2:

Wasseraufnahme von Aerogelen bei intensiver mechanischer Einarbeitung

|                   | Wasseraufnahme (%) | Beschreibung             |
|-------------------|--------------------|--------------------------|
| Aerogel hydrophil | bis 240            | frei fließendes Pulver   |
|                   | 280                | gelartige Konsistenz     |
|                   | 300                | dünnflüssige Suspension  |
| Aerogel hydrophob | bis 140            | frei fließendes Pulver   |
|                   | 260                | dickflüssige Paste       |
|                   | 320                | viskose weiße Suspension |

### Beispiel 3:

Beladung von Aerogelen mit Na-Carboxyfluorescein:

5 g Aerogel werden mit 50 ml einer 1,5 %igen ethanolischen Na-Carboxyfluoresceinlösung versetzt und 2 Stunden lang gerührt. Nach Filtration wird der Rückstand bei Raumtemperatur unter Normaldruck getrocknet und das Produkt gesiebt. Man erhält ein frei fließendes Pulver.

|                   | Gehalt an Na-Carboxyfluorescein |
|-------------------|---------------------------------|
| Aerogel hydrophil | 6,2 %                           |
| Aerogel hydrophob | 5,7 %                           |

d.h. mindestens 38 % der angebotenen Stoffmenge wird aufgenommen.

**Beispiel 4:**

Freigabe von Na-Carboxyfluorescein aus Aerogelen:

Freigabeapparatur: Paddle (USP)

Medium: Wasser 37°C

**Freigabe**

| Zeit (min)        | 5    | 60   | 150  |
|-------------------|------|------|------|
| Aerogel hydrophil | 51 % | 80 % | n.b. |
| Aerogel hydrophob | 13 % | 18 % | 38 % |

**Beispiel 5**

Beladung von Aerogelen mit pharmazeutischen Wirkstoffen

Beladung durch Suspendieren des Trägers (Aerogel hydrophil / hydrophob) in einer Wirkstoff-Lösung und anschließendes Trocknen (Normaldruck oder reduzierter Druck) oder Aufbringen einer Wirkstoff-Lösung auf den trockenen Träger und anschließendes Nachtrocknen. Man erhält ein freifließendes Pulver.

- A) 1 g Aerogel vorlegen, 20 ml einer 5 %igen Furosemid Lösung (Aceton) unter Rühren zugeben, Lösungsmittel bei Normaldruck und bei Raumtemperatur abdampfen lassen  
Wirkstoffbeladung: 50 %
- B) 1 g Aerogel vorlegen, 2 ml einer 5 %igen Furosemid Lösung (Aceton) unter Rühren zugeben, Lösungsmittel unter Normaldruck und bei Raumtemperatur abdampfen lassen, Wdh. bis zur gewünschten Beladung (z.B. viermal)  
Wirkstoffbeladung: 33,3 %
- C) 1 g Aerogel vorlegen, Zugabe einer 5 %igen Furosemid Lösung (Aceton) bis ein eben noch rieselfähiges Pulver entsteht, Nachtrocknen

(Normaldruck oder reduziertem Druck)

Wirkstoffbeladung: 13,0 %

- D) 1 g Aerogel vorlegen, 15 ml einer 1,3 %igen Furosemid-Natrium Lösung (Aceton) unter Rühren zugeben, Lösungsmittel bei Normaldruck und bei Raumtemperatur abdampfen lassen

Wirkstoffbeladung: 16,6 %

- E) 1 g Aerogel vorlegen, 15 ml einer 1,3 %igen Penbutulolhemisulfat Lösung (Methanol/Ethanol 1:1) unter Rühren zugeben, Lösungsmittel bei Normaldruck und bei Raumtemperatur abdampfen lassen

Wirkstoffbeladung: 16,6 %

- F) 1 g Aerogel vorlegen, 20 ml einer 1 %igen Hoe 277\* Lösung (Ethanol) unter Rühren zugeben, Lösungsmittel bei Normaldruck und bei Raumtemperatur abdampfen lassen

Wirkstoffbeladung: 16,6 %

\* Pyridin-2,4-dicarbonsäure-N,N,-(3-methoxy-propyl)amid  
(beschrieben in der EP-A-0 409 119)

- G) 1 g Aerogel vorlegen, 13,5 ml einer 0,75 %igen Methylprednisolon Lösung (Ethanol) unter Rühren zugeben, Lösungsmittel bei Normaldruck und bei Raumtemperatur abdampfen lassen

Wirkstoffbeladung: 9,1 %

#### Beispiel 6

Freisetzung von pharmazeutischen Wirkstoffen aus Aerogelen

- A) Freisetzung von Methylprednisolon aus hydrophobem Aerogel

Beladung: 9,1 % Methylprednisolon

Freigabemethode: Blattrührermethode DAB 10

Medium: Salzsäure 0,1 N

10

| Zeit (min) | Freisetzung Methylprednisolon | Freisetzung Methylprednisolon |
|------------|-------------------------------|-------------------------------|
|            | Reinsubstanz (%)              | aus hydrophobem Aerogel (%)   |
| 15         | 18,8                          | 16,8                          |
| 120        | 84,1                          | 41,1                          |
| 480        | 91,5                          | 58,7                          |
| 1440       | 92,3                          | 77,2                          |

#### B) Freisetzung von Methylprednisolon aus Aerogelen

Beladung: 9,1 % Methylprednisolon  
 Freigabemethode: Blattrührermethode DAB 10  
 Medium: Phosphatpuffer pH 7,5

| Zeit (min) | Freisetzung       | Freisetzung                  | Freisetzung                  |
|------------|-------------------|------------------------------|------------------------------|
|            | Methylprednisolon | Methylprednisolon            | Methylprednisolon            |
|            | Reinsubstanz (%)  | aus hydrophilem<br>Aerogel % | aus hydrophobem<br>Aerogel % |
| 3          | 3,9               | 56,5                         | 1,6                          |
| 6          | 12,5              | 68,2                         | 3,1                          |
| 15         | 33,2              | 75,3                         | 6,5                          |
| 30         | 53,9              | 78,6                         | 11,6                         |

#### C) Freisetzung von Hoe 277 aus Aerogelen

Beladung: 16,6 % Hoe 277  
 Freigabemethode: Blattrührermethode DAB 10  
 Medium: Salzsäure 0,1 N

11

| Zeit (min) | Freisetzung HOE 277 | Freisetzung HOE 277 |
|------------|---------------------|---------------------|
|            | aus hydrophilem     | aus hydrophobem     |
|            | Aerogel (%)         | Aerogel (%)         |
| 6          | 94,3                | 20,8                |
| 15         | 94,3                | 24,9                |
| 30         | 94,8                | 28,9                |

## D) Freisetzung von Furosemid aus Aerogelen

Beladung: 50 % Furosemid

Freigabemethode: Blattrührermethode DAB 10

Medium: Wasser

| Zeit (min) | Freisetzung Furosemid | Freisetzung Furosemid       |
|------------|-----------------------|-----------------------------|
|            | Reinsubstanz (%)      | aus hydrophobem Aerogel (%) |
| 3          | 8,7                   | 2,3                         |
| 6          | 15,7                  | 2,7                         |
| 15         | 29,9                  | 5,5                         |
| 30         | 49,5                  | 9,0                         |

## Beispiel 7:

Herstellung von Aerogel Tabletten:

|           |                       |            |
|-----------|-----------------------|------------|
| Rezeptur: | mikrokrist. Cellulose | 1 Teil     |
|           | Maisstärke            | 1 Teil     |
|           | Mg-stearat            | 0,01 Teile |
|           | Aerogel*              | 0,05 Teile |

\*: Na-Carboxyfluorescein haltige Aerogele aus Bsp. 3 (hydrophil bzw. hydrophob)

Verfahren: Mischen der Komponenten und anschließend Direkttablettierung mit einer Tabletten-Exzenterpresse zu runden, biplanaren Tabletten ( $\varnothing$  6 mm) mit einer Masse von 100 mg und einer radialen Durchfestigkeit von 50 und 100 N.

Es lassen sich sowohl mit hydrophilen als auch mit hydrophoben Aerogelen problemlos Tabletten herstellen.

**Beispiel 8:**

Herstellung von Aerogel Kapseln:

|           |                                    |          |
|-----------|------------------------------------|----------|
| Rezeptur: | Aerogel *                          | 2 Teile  |
|           | Lactose 1 H <sub>2</sub> O D 80 ** | 98 Teile |

\*: Na-Carboxyfluorescein haltige Aerogele aus Bsp. 3 (hydrophil bzw. hydrophob)

\*\* : Fa. Meggle, Wasserburg

Verfahren: Handabfüllung

Es werden sowohl mit hydrophilen als auch mit hydrophoben Aerogelen freifließende Pulver erhalten, die sich problemlos in Kapseln abfüllen lassen.

**Beispiel 9 (a, b, c und d):**

Herstellung von hydrophilen bzw. hydrophoben Aerogel Zäpfchen:

|           |             |          |
|-----------|-------------|----------|
| Rezeptur: | Aerogel *   | 2 Teile  |
|           | Witepsol ** | 98 Teile |

\*: Na-Carboxyfluorescein haltige Aerogele aus Bsp. 3 (hydrophil (a, b) bzw. hydrophob (c, d))

\*\*: Witepsol H 12 (a, c) bzw. Witepsol W 45 (b, d), Hüls AG, Witten

Verfahren: Schmelzgießverfahren

Die hydrophilen bzw. hydrophoben Aerogele lassen sich ohne Schwierigkeiten in die beiden Zäpfchengrundlagen einarbeiten.

Beispiel 10 (a, b, c und d):

Herstellung von wasserhaltigen Aerogel Zäpfchen:

|           |                                  |          |
|-----------|----------------------------------|----------|
| Rezeptur: | Aerogel*                         | 1 Teil   |
|           | Fluorescein-Natrium Lsg. 1,5 %ig | 1 Teil   |
|           | Witepsol**                       | 98 Teile |

\*: Aerogele (hydrophil (a, b) bzw. hydrophob (c, d))

\*\*: Witepsol H 12 (a, c) bzw. Witepsol W 45 (b, d), Hüls AG, Witten

Verfahren: Schmelzgießverfahren

Die wäßrige Phase läßt sich ohne Schwierigkeiten in die beiden Zäpfchengrundlagen einarbeiten.

Beispiel 11:

Herstellung einer Aerogel Lotion:

|                         |         |
|-------------------------|---------|
| Rezeptur:               |         |
| Aerogel                 | 4,41 g  |
| Propylenglykol          | 8,82 g  |
| Polysorbat 60           | 4,41 g  |
| Polysorbat 65           | 4,41 g  |
| Paraffinöl, dünnflüssig | 13,24 g |
| Polyacrylsäure          | 0,22 g  |

14

|   |         |
|---|---------|
| Natronlauge 1 N                         | 0,88 g  |
| Editinsäure, Tetranatrium Salz Dihydrat | 0,09 g  |
| Methyl-4-hydroxybenzoat                 | 0,10 g  |
| Propyl-4-hydroxybenzoat                 | 0,01 g  |
| Wasser                                  | 63,41 g |

Es entsteht, sowohl mit dem hydrophilen, als auch mit dem hydrophoben Aerogel eine weiße homogene Milch mit Peeling Effekt.

Beispiel 12 (a und b):

Herstellung von aerogelhaltigen Gelen

|           |             |        |
|-----------|-------------|--------|
| Rezeptur: | Aerogel *   | 11,0 g |
|           | Miglyol 812 | 99,0 g |

\*: Aerogele (hydrophil (a) bzw. hydrophob (b))

Es entstehen klare bzw. schwach opaleszente Gele mit Peeling-Effekt.

Beispiel 13:

Beladung von hydrophilem bzw. hydrophobem Aerogel mit lipophilen Stoffen

|           |             |       |
|-----------|-------------|-------|
| Rezeptur: | Aerogel     | 3 g   |
|           | Sudanrot    | 0,5 g |
|           | Isopropanol | 80 g  |

Sudanrot wird in Isopropanol gelöst und mit dem entsprechenden Aerogel 2 Stunden lang gerührt. Nach Abtrennung der überschüssigen, flüssigen Phase wird das Aerogel bei Raumtemperatur und Normaldruck getrocknet. Man erhält ein freifließendes sudanrothaltiges Pulver.



**Beispiel 14:**

Dispergieren von lipophilen Stoffen in hydrophilen Medien

|    |                                |          |
|----|--------------------------------|----------|
| A) | Aerogel hydrophil mit Sudanrot | 1 Teil   |
|    | Wasser                         | 99 Teile |

Man erhält eine homogene rote Suspension. Eine Agglomeration von Partikeln wird nicht beobachtet.

|    |                      |           |
|----|----------------------|-----------|
| B) | (Vergleichsbeispiel) |           |
|    | Sudanrot             | 0,1 Teile |
|    | Wasser               | 99 Teile  |

Es findet auch nach intensivem Schütteln keine Benetzung oder Dispergierung von Sudanrot in Wasser statt. Das Produkt agglomeriert stark.

|    |                                 |          |
|----|---------------------------------|----------|
| C) | Aerogel, hydrophob mit Sudanrot | 1 Teil   |
|    | Wasser                          | 99 Teile |

Man erhält eine homogene Verteilung des sudanrothaltigen Aerogels an der Oberfläche des Wassers, ohne daß Agglomerate auftreten.

**Beispiel 15:**

Beladung von Aerogel mit hydrophilen Stoffen

|           |                  | hydrophob | hydrophil |
|-----------|------------------|-----------|-----------|
| Rezeptur: | Aerogel          | 1 Teil    | 1 Teil    |
|           | Wasser           | 1,4 Teile | 2 Teile   |
|           | Wassergehalt (%) | 58        | 66        |

## 16

Nach intensivem Verreiben erhält man ein homogenes freifließendes Pulver.

**Beispiel 16:**

Dispergieren von hydrophilen Stoffen in hydrophoben Medien

|    |                            |          |
|----|----------------------------|----------|
| A) | Aerogel (wasserhaltig)     | 1 Teil   |
|    | (hydrophil bzw. hydrophob) |          |
|    | Sesamöl                    | 50 Teile |

Man erhält unter leichtem Rühren eine homogene, wasserhaltige Suspension. Wasserabscheidungen sind auch nach 24 Stunden nicht beobachtbar.

|    |         |           |
|----|---------|-----------|
| B) | Wasser  | 0,1 Teile |
|    | Sesamöl | 50 Teile  |

Auch unter starkem Rühren ist keine homogene Verteilung des Wassers (hydrophiler Modellstoff) in Sesamöl möglich. Nach kurzer Zeit aggregieren dispergierte Wassertröpfchen. Es besteht immer eine deutliche Phasentrennung.

**Beispiel 17:**

Herstellung von hydrophilen Aerogel-Zäpfchen mit eingeschlossener hydrophiler Phase

|           |                             |         |
|-----------|-----------------------------|---------|
| Rezeptur: | Aerogel hydrophil           | 1 Teil  |
|           | Fluorescein Na Lsg. 1,5 %ig | 2 Teile |

Nach Verreiben erhält man ein freifließendes Pulver, das bis zu einem Anteil von 33 % ( $\hat{=}$  22 % hydrophiler Phase) problemlos und homogen in

aufgeschmolzene Zäpfchengrundmassen (Witepsol H 12 bzw. W 45) einarbeitbar ist. Es tritt keine hydrophile Phase aus den Zäpfchen aus. Witepsol H 12 Zäpfchen mit 5 % Natrium-Fluorescein-Lösung (1,5 %ig) sind hingegen inhomogen. Die hydrophile Phase tritt aus dem Zäpfchen aus.

**Patentansprüche:**

1. Verwendung von anorganischen Aerogelen als Hilfsstoff und/oder Trägermaterial für pharmazeutische Wirkstoffe und/oder Zubereitungen.
2. Verwendung von Aerogelen gemäß Anspruch 1 als pharmazeutischer Hilfsstoff für feste, halbfeste und/oder flüssige orale Zubereitungen.
3. Verwendung von Aerogelen gemäß Anspruch 1 als pharmazeutischer Hilfsstoff für topische Zubereitungen.
4. Verwendung von Aerogelen gemäß Anspruch 3 für Zubereitungen zur dermalen, vaginalen, rektalen und oromucosalen Applikation.
5. Verwendung von Aerogelen gemäß Anspruch 1 als pharmazeutisches Trägermaterial zur beschleunigten, kontrollierten und/oder retardierten Freisetzung von Arzneistoffen.
6. Verwendung von Aerogelen gemäß Anspruch 5 für magensaftflotierende Arzneiformen.
7. Verwendung von Aerogelen gemäß Anspruch 5 oder 6 zur Verarbeitung von flüssigen Arzneistoffen.
8. Verwendung von Aerogelen gemäß mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß Aerogel-Partikel mit Porositäten über 60 % und Dichten unter  $0,6 \text{ g/cm}^3$  eingesetzt werden.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP 96/00731

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 A61K47/02 A61K9/107 A61K9/52 A61K9/48 A61K9/22  
A61K9/20 A61K9/14 A61K9/02

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages  | Relevant to claim No. |
|------------|---|-----------------------|
| X          | DE,A,26 52 163 (KB KOCKUMS CHEMICAL AB & CO) 12 January 1978<br>see page 14, paragraph 3 - page 16,<br>paragraph 2; examples 5,6<br>--- | 1-7                   |
| X          | US,A,4 185 088 (WAGNER ARTHUR F) 22<br>January 1980<br>see column 2, line 1-11; examples 5,6<br>---                                     | 1-8                   |
| X          | EP,A,0 163 178 (BEECHAM GROUP PLC) 4<br>December 1985<br>see page 1, paragraph 5 - page 2, line 9;<br>claim 2<br>---<br>-/--            | 1-8                   |

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "I" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "A" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

27 June 1996

Date of mailing of the international search report

26.07.96

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. ( + 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 cpo nl,  
Fax ( + 31-70) 340-3016

Authorized officer

Klaver, J

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

International    Anzeichen  
PCT/EP 96/00731

|  |   |   |
|--|---|---|
| <b>A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES</b><br>IPK 6    A61K47/02    A61K9/107    A61K9/52    A61K9/48    A61K9/22<br>A61K9/20    A61K9/14    A61K9/02  |   |   |
| Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK  |   |   |
| <b>B. RECHERCHIERTE GEBIETE</b><br>Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)<br>IPK 6    A61K  |   |   |
| Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen   |   |   |
| Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)  |   |   |
| <b>C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN</b>   |   |   |
| Kategorie*   | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile  | Betr. Anspruch Nr.  |
| X  | DE,A,26 52 163 (KB KOCKUMS CHEMICAL AB & CO) 12. Januar 1978<br>siehe Seite 14, Absatz 3 - Seite 16, Absatz 2; Beispiele 5,6<br>---                               | 1-7   |
| X  | US,A,4 185 088 (WAGNER ARTHUR F) 22. Januar 1980<br>siehe Spalte 2, Zeile 1-11; Beispiele 5,6<br>---  | 1-8   |
| X  | EP,A,0 163 178 (BEECHAM GROUP PLC) 4. Dezember 1985<br>siehe Seite 1, Absatz 5 - Seite 2, Zeile 9; Anspruch 2<br>---<br><div style="text-align: right;">-/-</div> | 1-8   |
| <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <span><input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen</span> <span><input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie</span> </div>   |   |   |
| <div style="display: flex;"> <div style="width: 50%;"> <p>* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen:</p> <p>* A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist</p> <p>* E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p> <p>* L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)</p> <p>* O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht</p> <p>* P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist</p> </div> <div style="width: 50%;"> <p>* T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist</p> <p>* X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden</p> <p>* Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist</p> <p>* &amp;* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist</p> </div> </div> |   |   |
| Datum des Abschlusses der internationalen Recherche<br><br><div style="text-align: center;">27. Juni 1996</div>  |   | Absenddatum des internationalen Recherchenberichts<br><br><div style="text-align: center;">26.07.96</div> |
| Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde<br>Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2<br>NL - 2280 HV Rijswijk<br>Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,<br>Fax (+ 31-70) 340-3016   |   | Bevollmächtigter Beauftragter<br><br><div style="text-align: center;">Klaver, J</div>                     |

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

International .Klennzeichen  
PCT/EP 96/00731

| C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGE. |  |                    |
|--|--|--------------------|
| Kategorie  | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile   | Betr. Anspruch Nr. |
| X  | <p>DATABASE WPI<br/>Section Ch, Week 9411<br/>Derwent Publications Ltd., London, GB;<br/>Class B07, AN 94-089171<br/>XP002006862<br/>&amp; JP,A,06 040 714 (SHIONOGI &amp; CO LTD) ,<br/>15.Februar 1994<br/>siehe Zusammenfassung<br/>---</p> | 1-8                |
| X  | <p>US,A,4 123 511 (HEINTZE YORK) 31.Oktober<br/>1978<br/>in der Anmeldung erwähnt<br/>siehe Beispiele 1,2<br/>---</p>  | 1-8                |
| X  | <p>US,A,4 411 885 (BARELS RONALD R ET AL)<br/>25.Oktober 1983<br/>siehe Tabelle I<br/>---</p>  | 1-8                |
| X  | <p>EP,A,0 255 000 (GRACE W R &amp; CO) 3.Februar<br/>1988<br/>siehe Seite 2, Zeile 48 - Seite 3, Zeile<br/>15<br/>---</p>  | 1-8                |
| A  | <p>WO,A,95 01165 (HOLMES MICHAEL JOHN<br/>;NYCOMED IMAGING A S (NO); BERG ARNE (NO);<br/>DRO) 12.Januar 1995<br/>in der Anmeldung erwähnt<br/>siehe das ganze Dokument<br/>-----</p>   | 1-8                |

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationale .ktenzeichen

PCT/EP 96/00731

| Im Recherchenbericht<br>angeführtes Patentdokument | Datum der<br>Veröffentlichung | Mitglied(er) der<br>Patentfamilie | Datum der<br>Veröffentlichung |
|--|-------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| DE-A-2652163                                       | 12-01-78                      | SE-B- 421042                      | 23-11-81                      |
|  |                               | AR-A- 221686                      | 13-03-81                      |
|  |                               | AU-B- 2611177                     | 21-12-78                      |
|  |                               | BE-A- 848892                      | 16-03-77                      |
|  |                               | CA-A- 1080500                     | 01-07-80                      |
|  |                               | FR-A,B 2356430                    | 27-01-78                      |
|  |                               | GB-A- 1572718                     | 30-07-80                      |
|  |                               | JP-A- 53003512                    | 13-01-78                      |
|  |                               | LU-A- 76238                       | 23-05-77                      |
|  |                               | NL-A- 7613404                     | 02-01-78                      |
|  |                               | SE-A- 7607389                     | 30-12-77                      |
| US-A-4185088                                       | 22-01-80                      | AT-B- 363173                      | 10-07-81                      |
|  |                               | AU-B- 518127                      | 17-09-81                      |
|  |                               | AU-B- 3309978                     | 16-08-79                      |
|  |                               | BE-A- 863930                      | 14-08-78                      |
|  |                               | CA-A- 1109395                     | 22-09-81                      |
|  |                               | CH-A- 636012                      | 13-05-83                      |
|  |                               | DE-A- 2806707                     | 24-08-78                      |
|  |                               | FR-A,B 2381079                    | 15-09-78                      |
|  |                               | GB-A- 1567294                     | 14-05-80                      |
|  |                               | JP-A- 53102958                    | 07-09-78                      |
|  |                               | LU-A- 79071                       | 28-09-78                      |
|  |                               | NL-A- 7801240                     | 21-08-78                      |
|  |                               | SE-B- 433170                      | 14-05-84                      |
|  |                               | SE-A- 7801242                     | 17-08-78                      |
| EP-A-0163178                                       | 04-12-85                      | AU-B- 589561                      | 19-10-89                      |
|  |                               | AU-B- 4280085                     | 28-11-85                      |
|  |                               | CA-A- 1255222                     | 06-06-89                      |
|  |                               | JP-B- 7072128                     | 02-08-95                      |
|  |                               | JP-A- 60258113                    | 20-12-85                      |
|  |                               | US-A- 4859709                     | 22-08-89                      |
|  |                               | US-A- 4719228                     | 12-01-88                      |
| US-A-4123511                                       | 31-10-78                      | KEINE                             |                               |
| US-A-4411885                                       | 25-10-83                      | US-A- 4292304                     | 29-09-81                      |
| EP-A-0255000                                       | 03-02-88                      | AU-B- 598006                      | 14-06-90                      |



# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Patentsymbol  
PCT/EP 96/00731

| Im Recherchenbericht<br>angeführtes Patentdokument | Datum der<br>Veröffentlichung | Mitglied(er) der<br>Patentfamilie | Datum der<br>Veröffentlichung |
|--|-------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| EP-A-0255000                                       |                               | AU-B- 7599287                     | 28-01-88                      |
|  |                               | CA-A- 1302895                     | 09-06-92                      |
|  |                               | JP-A- 63040716                    | 22-02-88                      |
| -----  |                               |                                   |                               |
| WO-A-9501165                                       | 12-01-95                      | AU-B- 7006794                     | 24-01-95                      |
|  |                               | EP-A- 0707474                     | 24-04-96                      |
|  |                               | NO-A- 955361                      | 20-02-96                      |
| -----  |                               |                                   |                               |